

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE L'OPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



PCT

(43) Date de la publication internationale  
9 octobre 2003 (09.10.2003)

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2003/082256 A3**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
**A61K 31/00, 31/454, A61P 15/00**

(21) Numéro de la demande internationale :  
**PCT/FR2003/000964**

(22) Date de dépôt international : 27 mars 2003 (27.03.2003)

(25) Langue de dépôt : **français**

(26) Langue de publication : **français**

(30) Données relatives à la priorité :  
02/03961 28 mars 2002 (28.03.2002) FR

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :  
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (*pour US seulement*) : ARNONE, Michèle [FR/FR]; 39, rue Baudelaire, F-31520 Ramonville St. Agne (FR).

(74) Mandataire : THOURET-LEMAITRE, Elisabeth; Sanofi-Synthelabo, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet curasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, MI, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale: **1 avril 2004**

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

**A3** (54) Title: USE OF A CB1 CANNABINOID RECEPTOR ANTAGONIST FOR PRODUCING MEDICAMENTS WHICH ARE USEFUL FOR TREATING SEXUAL BEHAVIOUR PROBLEMS AND/OR FOR IMPROVING SEXUAL PERFORMANCES

**WO 2003/082256** (54) Titre : TRAITEMENT DES DYSFONCTIONNEMENTS SEXUELS A L'AIDE D'UN ANTAGONISTE DES RÉCEPTEURS AUX CANNABINOÏDES CB1

(57) Abstract: The invention relates to the use of a CB1 cannabinoid receptor antagonist, especially rimonabant and N-piperidino-5-(4-bromophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-ethylpyrazole-3-carboxamide and the pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof, for producing medicaments which are useful for treating sexual behaviour problems and/or for improving sexual performances.

(57) Abrégé : Utilisation d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB 1 en particulier le rimonabant et le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4éthylpyrazole-3-carboxamide ainsi que leurs sels et leurs solvats pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments utiles pour traiter les dysfonctionnements des comportements sexuels et/ou améliorer les performances sexuelles.

21052  
#32

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 03/00964

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K31/00 A61K31/454 A61P15/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, MEDLINE, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS,  
PHARMAPROJECTS, PASCAL

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FERRARI F ET AL: "INHIBITORY EFFECTS OF THE CANNABINOID AGAINST HU 210 ON RAT SEXUAL BEHAVIOUR" PHYSIOLOGY AND BEHAVIOR, ELSEVIER SCIENCE LTD., OXFORD, GB, vol. 69, no. 4/5, 1 June 2000 (2000-06-01), pages 547-554, XP001128190 ISSN: 0031-9384 the whole document ----- -----	1,2

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 September 2003

Date of mailing of the international search report

22/09/2003

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gac, G

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/FR/03/00964

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>OTTANI A ET AL: "NEUROLEPTIC-LIKE PROFILE OF THE CANNABINOID AGONIST, HU 210, ON RODENT BEHAVIOURAL MODELS"          PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY &amp; BIOLOGICAL PSYCHIATRY, OXFORD, GB,          vol. 26, no. 1, 2002, pages 91-96,          XP001133701          ISSN: 0278-5846          page 91, right-hand column, paragraph 1          page 92, left-hand column, paragraph 1          page 93; table 2          page 94, left-hand column, paragraph 2          page 94, right-hand column, paragraph 3;          figure 2          page 95, left-hand column, paragraph 2</p>	1,2
A	<p>STELLA N: "HOW MIGHT CANNABINOIDS INFLUENCE SEXUAL BEHAVIOR?"          PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE, WASHINGTON, US,          vol. 98, no. 3,          30 January 2001 (2001-01-30), pages 793-795, XP001128187          ISSN: 0027-8424          the whole document</p>	1,2
A	<p>MANI S K ET AL: "PROGESTERONE RECEPTOR AND DOPAMINE RECEPTORS ARE REQUIRED IN DELTA9-TETRAHYDROCANNABINOL MODULATION OF SEXUAL RECEPTIVITY IN FEMALE RATS"          PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE, WASHINGTON, US,          vol. 98, no. 3,          30 January 2001 (2001-01-30), pages 1249-1254, XP001128188          ISSN: 0027-8424          the whole document</p>	1,2
A	<p>WO 00 46209 A (SANOFI SYNTHELABO ; BARTH FRANCIS (FR); CAMUS PHILIPPE (FR); MARTIN)          10 August 2000 (2000-08-10)          cited in the application          abstract          page 1, line 13 - line 14          page 2 Formule (I)          page 9          page 12, line 9</p>	1-3

-/-

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/Fk 03/00964

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, application, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WENGER T ET AL: "THE EFFECTS OF CANNABINOID ON THE REGULATION OF REPRODUCTION" LIFE SCIENCES, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 65, no. 6/7, 1999, pages 695-701, XP001128193 ISSN: 0024-3205 page 695 page 696, line 1 - line 3 page 698 ---	1,2
A	WO 01 64633 A (AVENTIS PHARMA SA) 7 September 2001 (2001-09-07) page 18, line 4 - line 9 page 19, line 10 ---	1
A	EP 0 656 354 A (SANOFI SA) 7 June 1995 (1995-06-07) cited in the application the whole document ---	1,2
A	SODERSTROM K ET AL: "BEHAVIORAL, PHARMACOLOGICAL, AND MOLECULAR CHARACTERIZATION OF AN AMPHIBIAN CANNABINOID RECEPTOR" JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY, NEW YORK, NY, US, vol. 75, no. 1, 2000, pages 413-423, XP001128191 ISSN: 0022-3042 the whole document ---	1,2
A	DALTERIO S ET AL: "Cannabinoids inhibit testosterone secretion by mouse testes in vitro." SCIENCE. UNITED STATES 24 JUN 1977, vol. 196, no. 4297, 24 June 1977 (1977-06-24), pages 1472-1473, XP008012074 ISSN: 0036-8075 abstract page 414, left-hand column, paragraph 1 page 414, right-hand column, paragraph 5 - paragraph 8 page 416, right-hand column, paragraph 3 - paragraph 4; figure 1 ---	1
P,X	WO 02 053140 A (PHARMACIA AB ; SVENSSON TORGNY (SE); WONG ERIK HO FONG (US); UPJOHN) 11 July 2002 (2002-07-11) page 6, line 28 page 15, line 8 page 18, line 28 claims 9-11 -----	1,2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat

Application No

PCT/FR 03/00964

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0046209	A	10-08-2000	FR 2789078 A1 FR 2789079 A1 AU 754771 B2 AU 2298900 A BG 105749 A BR 0007895 A CA 2358885 A1 CN 1346349 T CZ 20012697 A3 EE 200100399 A EP 1150961 A1 WO 0046209 A1 HR 20010564 A1 HU 0201278 A2 JP 2002536366 T NO 20013736 A NZ 512886 A PL 350030 A1 SK 10872001 A3 TR 200102054 T2 US 2002188007 A1 US 6432984 B1 ZA 200105739 A		04-08-2000 04-08-2000 21-11-2002 25-08-2000 28-02-2002 30-10-2001 10-08-2000 24-04-2002 17-10-2001 15-10-2002 07-11-2001 10-08-2000 31-08-2002 28-12-2002 29-10-2002 28-09-2001 25-10-2002 21-10-2002 03-12-2001 21-05-2002 12-12-2002 13-08-2002 24-01-2002
WO 0164633	A	07-09-2001	FR 2805810 A1 AU 3752601 A BG 107057 A BR 0108894 A CA 2400138 A1 CN 1411440 T EP 1263721 A1 WO 0164633 A1 HU 0300350 A2 NO 20024176 A SK 12442002 A3 US 2003119810 A1 US 2002019383 A1		07-09-2001 12-09-2001 31-07-2003 29-04-2003 07-09-2001 16-04-2003 11-12-2002 07-09-2001 28-06-2003 29-10-2002 04-02-2003 26-06-2003 14-02-2002
EP 0656354	A	07-06-1995	FR 2713224 A1 FR 2713225 A1 AT 154012 T AU 685518 B2 AU 7899994 A BR 1100984 A3 CA 2136893 A1 CN 1110968 A ,B CZ 9403016 A3 DE 69403614 D1 DE 69403614 T2 DK 656354 T3 EP 0656354 A1 ES 2105575 T3 FI 945690 A GR 3024470 T3 HK 1000599 A1 HU 71498 A2 IL 111719 A JP 3137222 B2		09-06-1995 09-06-1995 15-06-1997 22-01-1998 15-06-1995 14-03-2000 21-06-1995 01-11-1995 14-06-1995 10-07-1997 22-01-1998 29-12-1997 07-06-1995 16-10-1997 03-06-1995 28-11-1997 09-04-1998 28-11-1995 28-10-1999 19-02-2001

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inform. on patent family members

Intern. application No  
PCT/Fk 03/00964

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0656354	A	JP 7309841 A JP 2001026541 A NO 944625 A NZ 270025 A PL 306067 A1 RU 2141479 C1 SG 68570 A1 SI 656354 T1 US 5624941 A ZA 9409342 A	28-11-1995 30-01-2001 06-06-1995 26-09-1995 12-06-1995 20-11-1999 20-06-2000 31-10-1997 29-04-1997 09-10-1995
WO 02053140	A 11-07-2002	WO 02053140 A2 US 2002156067 A1	11-07-2002 24-10-2002

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

FR-03/00964

The present claim 1 relates to compounds defined by reference to a desirable property, namely "CB1 cannabinoid receptor antagonists". The claims cover all of the compounds that have this property, yet the application provides support and/or disclosure for only a very limited number of such compounds.

Furthermore, it is impossible for a person skilled in the art to restrict himself unambiguously to compounds having a specific structure on which a meaningful search can be carried out.

In the present case, the claims lack support and the application lacks disclosure to such an extent that it is impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought.

Therefore, the search was directed to the parts of the claims of which the subject matter appears to be clear, supported and sufficiently disclosed, that is the parts relating to the compounds of claims 2 and 3.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
PCT/Fr 03/00964A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 A61K31/00 CIB 7 A61K31/454 A61P15/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, MEDLINE, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS,  
PHARMAPROJECTS, PASCAL

## C. DOCUMENTS CONSIDERÉS COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	FERRARI F ET AL: "INHIBITORY EFFECTS OF THE CANNABINOID AGAINST HU 210 ON RAT SEXUAL BEHAVIOUR" PHYSIOLOGY AND BEHAVIOR, ELSEVIER SCIENCE LTD., OXFORD, GB, vol. 69, no. 4/5, 1 juin 2000 (2000-06-01), pages 547-554, XP001128190 ISSN: 0031-9384 Le document en entier --- -/-	1,2

 Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

## \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité où cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

15 septembre 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

22/09/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Gac, G

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
PCT/FR 03/00964

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>OTTANI A ET AL: "NEUROLEPTIC-LIKE PROFILE OF THE CANNABINOID AGONIST, HU 210, ON RODENT BEHAVIORAL MODELS"          PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY &amp; BIOLOGICAL PSYCHIATRY, OXFORD, GB,          vol. 26, no. 1, 2002, pages 91-96,          XP001133701          ISSN: 0278-5846          page 91, colonne de droite, alinéa 1          page 92, colonne de gauche, alinéa 1          page 93; tableau 2          page 94, colonne de gauche, alinéa 2          page 94, colonne de droite, alinéa 3;          figure 2          page 95, colonne de gauche, alinéa 2</p> <p>---</p>	1,2
A	<p>STELLA N: "HOW MIGHT CANNABINOIDS INFLUENCE SEXUAL BEHAVIOR?"          PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE. WASHINGTON, US,          vol. 98, no. 3,          30 janvier 2001 (2001-01-30), pages 793-795, XP001128187          ISSN: 0027-8424          le document en entier</p> <p>---</p>	1,2
A	<p>MANI S K ET AL: "PROGESTERONE RECEPTOR AND DOPAMINE RECEPTORS ARE REQUIRED IN DELTA9-TETRAHYDROCANNABINOL MODULATION OF SEXUAL RECEPTIVITY IN FEMALE RATS"          PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE. WASHINGTON, US,          vol. 98, no. 3,          30 janvier 2001 (2001-01-30), pages 1249-1254, XP001128188          ISSN: 0027-8424          le document en entier</p> <p>---</p>	1,2
A	<p>WO 00 46209 A (SANOFI SYNTHELABO ;BARTH FRANCIS (FR); CAMUS PHILIPPE (FR); MARTIN) 10 août 2000 (2000-08-10)          cité dans la demande          abrégé          page 1, ligne 13 - ligne 14.          page 2 Formule (I)          page 9          page 12, ligne 9</p> <p>---</p> <p style="text-align: center;">-/-</p>	1-3

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande No  
PCT/FR U3/00964

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WENGER T ET AL: "THE EFFECTS OF CANNABINOIDS ON THE REGULATION OF REPRODUCTION" LIFE SCIENCES, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 65, no. 6/7, 1999, pages 695-701, XP001128193 ISSN: 0024-3205 page 695 page 696, ligne 1 - ligne 3 page 698 ---	1,2
A	WO 01 64633 A (AVENTIS PHARMA SA) 7 septembre 2001 (2001-09-07) page 18, ligne 4 - ligne 9 page 19, ligne 10 ---	1
A	EP 0 656 354 A (SANOFI SA) 7 juin 1995 (1995-06-07) cité dans la demande le document en entier ---	1,2
A	SODERSTROM K ET AL: "BEHAVIORAL, PHARMACOLOGICAL, AND MOLECULAR CHARACTERIZATION OF AN AMPHIBIAN CANNABINOID RECEPTOR" JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY, NEW YORK, NY, US, vol. 75, no. 1, 2000, pages 413-423, XP001128191 ISSN: 0022-3042 le document en entier ---	1,2
A	DALTERIO S ET AL: "Cannabinoids inhibit testosterone secretion by mouse testes in vitro." SCIENCE. UNITED STATES 24 JUN 1977, vol. 196, no. 4297, 24 juin 1977 (1977-06-24), pages 1472-1473, XP008012074 ISSN: 0036-8075 abrégé page 414, colonne de gauche, alinéa 1 page 414, colonne de droite, alinéa 5 - alinéa 8 page 416, colonne de droite, alinéa 3 - alinéa 4; figure 1 ---	1
P, X	WO 02 053140 A (PHARMACIA AB ; SVENSSON TORGNY (SE); WONG ERIK HO FONG (US); UPJOHN) 11 juillet 2002 (2002-07-11) page 6, ligne 28 page 15, ligne 8 page 18, ligne 28 revendications 9-11 ---	1,2

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

La revendication 1 présente a trait à des composés définis en faisant référence à une propriété souhaitable, à savoir des "antagonistes de récepteurs aux cannabinoïdes CB1. Les revendications couvrent tous les composés présentant cette propriété, alors que la demande ne fournit un fondement et/ou un exposé que pour un nombre très limité de tels composés.

De plus, il est impossible pour la personne de l'art de pouvoir se limiter sans ambiguïté à des composés ayant une structure précise susceptible d'une recherche significative.

Dans le cas présent, les revendications manquent de fondement et la demande manque d'exposé à un point tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible.

En conséquence, la recherche n'a été effectuée que pour les parties des revendications dont l'objet apparaît être clair, fondé et suffisamment exposé, à savoir les parties concernant les composés des revendications 2 et 3.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°  
PCT/FR 03/00964

Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1.  Les revendications n°s \_\_\_\_\_ se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
  
2.  Les revendications n°s \_\_\_\_\_ se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:  
voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210
  
3.  Les revendications n°s \_\_\_\_\_ sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1.  Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
  
2.  Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prétaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
  
3.  Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°s \_\_\_\_\_
  
4.  Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°s \_\_\_\_\_

Remarque quant à la réserve

- Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.  
 Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux familles de brevets

Demande Internationale No  
PCT/FR 03/00964

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 0046209	A	10-08-2000	FR	2789078 A1		04-08-2000
			FR	2789079 A1		04-08-2000
			AU	754771 B2		21-11-2002
			AU	2298900 A		25-08-2000
			BG	105749 A		28-02-2002
			BR	0007895 A		30-10-2001
			CA	2358885 A1		10-08-2000
			CN	1346349 T		24-04-2002
			CZ	20012697 A3		17-10-2001
			EE	200100399 A		15-10-2002
			EP	1150961 A1		07-11-2001
			WO	0046209 A1		10-08-2000
			HR	20010564 A1		31-08-2002
			HU	0201278 A2		28-12-2002
			JP	2002536366 T		29-10-2002
			NO	20013736 A		28-09-2001
			NZ	512886 A		25-10-2002
			PL	350030 A1		21-10-2002
			SK	10872001 A3		03-12-2001
			TR	200102054 T2		21-05-2002
			US	2002188007 A1		12-12-2002
			US	6432984 B1		13-08-2002
			ZA	200105739 A		24-01-2002
WO 0164633	A	07-09-2001	FR	2805810 A1		07-09-2001
			AU	3752601 A		12-09-2001
			BG	107057 A		31-07-2003
			BR	0108894 A		29-04-2003
			CA	2400138 A1		07-09-2001
			CN	1411440 T		16-04-2003
			EP	1263721 A1		11-12-2002
			WO	0164633 A1		07-09-2001
			HU	0300350 A2		28-06-2003
			NO	20024176 A		29-10-2002
			SK	12442002 A3		04-02-2003
			US	2003119810 A1		26-06-2003
			US	2002019383 A1		14-02-2002
EP 0656354	A	07-06-1995	FR	2713224 A1		09-06-1995
			FR	2713225 A1		09-06-1995
			AT	154012 T		15-06-1997
			AU	685518 B2		22-01-1998
			AU	7899994 A		15-06-1995
			BR	1100984 A3		14-03-2000
			CA	2136893 A1		21-06-1995
			CN	1110968 A ,B		01-11-1995
			CZ	9403016 A3		14-06-1995
			DE	69403614 D1		10-07-1997
			DE	69403614 T2		22-01-1998
			DK	656354 T3		29-12-1997
			EP	0656354 A1		07-06-1995
			ES	2105575 T3		16-10-1997
			FI	945690 A		03-06-1995
			GR	3024470 T3		28-11-1997
			HK	1000599 A1		09-04-1998
			HU	71498 A2		28-11-1995
			IL	111719 A		28-10-1999
			JP	3137222 B2		19-02-2001

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande nationale No  
PCT/Fk 03/00964

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0656354	A	JP 7309841 A JP 2001026541 A NO 944625 A NZ 270025 A PL 306067 A1 RU 2141479 C1 SG 68570 A1 SI 656354 T1 US 5624941 A ZA 9409342 A	28-11-1995 30-01-2001 06-06-1995 26-09-1995 12-06-1995 20-11-1999 20-06-2000 31-10-1997 29-04-1997 09-10-1995
WO 02053140	A 11-07-2002	WO 02053140 A2 US 2002156067 A1	11-07-2002 24-10-2002

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
9 octobre 2003 (09.10.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale

WO 03/082256 A2

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
A61K 31/00, 31/454, A61P 15/00

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/I/FR03/00964

(22) Date de dépôt international : 27 mars 2003 (27.03.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
02/03961 28 mars 2002 (28.03.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeur; et  
(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : ARNONE,  
Michèle [FR/FR]; 39, rue Baudelaire, F-31520 Ramonville  
St. Agne (FR).

(74) Mandataire : THOURET-LEMAITRE, Elisabeth;  
Sanofi-Synthelabo, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
curasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée  
dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: USE OF A CB1 CANNABINOID RECEPTOR ANTAGONIST FOR PRODUCING MEDICAMENTS WHICH ARE USEFUL FOR TREATING SEXUAL BEHAVIOUR PROBLEMS AND/OR FOR IMPROVING SEXUAL PERFORMANCES

(54) Titre : UTILISATION D'UN ANTAGONISTE DES RÉCEPTEURS AUX CANNABINOIDES CB1 POUR LA PRÉPARATION DE MÉDICAMENTS UTILES POUR TRAITER LES DYSFONCTIONNEMENTS DES COMPORTEMENTS SEXUELS ET/OU AMÉLIORER LES PERFORMANCES SEXUELLES

(57) Abstract: The invention relates to the use of a CB1 cannabinoid receptor antagonist, especially rimonabant and N-piperidino-5-(4-bromophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-ethylpyrazole-3-carboxamide and the pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof, for producing medicaments which are useful for treating sexual behaviour problems and/or for improving sexual performances.

(57) Abrégé : Utilisation d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB 1 en particulier le rimonabant et le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4éthylpyrazole-3-carboxamide ainsi que leurs sels et leurs solvats pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments utiles pour traiter les dysfonctionnements des comportements sexuels et/ou améliorer les performances sexuelles.

WO 03/082256 A2

UTILISATION D'UN ANTAGONISTE DES RECEPTEURS AUX CANNABINOÏDES  
CB<sub>1</sub> POUR LA PRÉPARATION DE MÉDICAMENTS UTILES POUR TRAITER LES  
DYSFONCTIONNEMENTS DES COMPORTEMENTS SEXUELS ET/OU AMÉLIORER  
LES PERFORMANCES SEXUELLES.

5

La présente invention concerne une nouvelle utilisation d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub> ou récepteurs CB<sub>1</sub>. Plus particulièrement, l'invention se rapporte à l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs CB<sub>1</sub> pour la préparation de médicaments utiles pour le traitement des dysfonctionnements des comportements sexuels et/ou l'amélioration des performances sexuelles chez les mammifères, en particulier chez l'homme.

Des familles de composés ayant une affinité pour les récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub> ont été décrites dans plusieurs brevets et demandes de brevets, en particulier la demande WO 96/02248 qui décrit notamment des dérivés du benzofurane, les demandes de brevet WO 01/15609, WO 01/64633, WO 01/64634, WO 01/64632 relatives à des dérivés d'azétidine, la demande de brevet WO 01/70700 divulguent des dérivés du phénol.

De plus, le brevet européen EP-B-576 357, les demandes de brevets WO 01/29007 et WO 01/70700 décrivent des dérivés du pyrazole antagonistes des récepteurs CB<sub>1</sub>; plus particulièrement, le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide dont la dénomination commune internationale est rimonabant, ses sels pharmaceutiquement acceptables et leurs solvats, sont décrits dans le brevet européen EP-B-656 354 et par M. Rinaldi-Carmona et al. (FEBS Lett., 1994, 350, 240-244), comme antagonistes des récepteurs CB<sub>1</sub>. Un autre antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub>, dérivé du pyrazole est le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables et leurs solvats qui sont décrits dans la demande de brevet EP-A-1 150 961.

Il est décrit que le rimonabant et ses sels qui sont des antagonistes des récepteurs des comportements aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub> peuvent être utilisés pour le traitement des troubles de l'appétit et dans le traitement des troubles liés à l'utilisation de substances psychotropes. De plus, la demande internationale WO99/00119 divulgue l'utilisation des antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub> pour traiter les troubles de l'appétence, par exemple réguler les désirs de consommation, en particulier pour la consommation de sucres, de carbohydrates, d'alcool ou de drogues et plus généralement d'ingrédients appétissants.

On a maintenant trouvé que les antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub> sont utiles dans le traitement des dysfonctionnements des comportements sexuels et/ou pour l'amélioration des performances sexuelles, chez les mammifères, en particulier chez l'homme.

5 Ainsi, la présente invention est relative à l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub> pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement des dysfonctionnements des comportements sexuels et pour l'amélioration des performances sexuelles. Des composés antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub> particulièrement utiles pour l'utilisation selon l'invention sont les 10 dérivés du pyrazole décrits dans les brevets et demandes de brevets cités ci-dessus et tout particulièrement le rimonabant et le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables et leurs solvats.

15 Pour son utilisation en tant que médicament, l'antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub>, un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvats, doit être formulé en composition pharmaceutique.

20 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique ou locale, le principe actif peut être administré en particulier sous forme unitaire, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les pilules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les formes d'administration locale, intracaverneuse, 25 transdermique, intramusculaire, intraveineuse.

30 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, le principe actif ou les principes actifs sont généralement formulés en unités de dosage. L'unité de dosage contient 0,5 à 300 mg, avantageusement de 1 à 60 mg, de préférence de 5 à 40 mg par unité de dosage, pour les administrations quotidiennes, une ou plusieurs fois par jour.

35 Bien que ces dosages soient des exemples de situations moyennes, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, l'âge, le poids et la réponse dudit patient.

De façon préférentielle, l'antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub> est administré par la voie orale, en une prise unique.

Les effets d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub> ont été testés sur des modèles de comportement sexuel.

En particulier, on a étudié le comportement sexuel du rat mâle naïf selon les modèles décrits dans la publication de M. Arnone et al., (Behavioural Pharmacol., 1995, 6, 276-282).

Le rimonabant, administré aux doses 1, 3 et 10 mg/kg per os, chez le rat mâle naïf a provoqué une diminution significative des latences de montes et des latences d'intromissions. Ces résultats montrent l'effet stimulateur des performances sexuelles chez le rat mâle.

Les exemples suivants, non limitatifs, décrivent des exemples de compositions pharmaceutiques, utiles pour l'utilisation selon l'invention d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub>.

EXEMPLE 1 : gélule dosée à 5 mg de rimonabant.

	Rimonabant micronisé	5,00 mg
	Amidon de maïs	51,00 mg
	Lactose monohydrate	99,33 mg
	Polyvidone	4,30 mg
20	Laurylsulfate de sodium	0,17 mg
	Carboxyméthyl cellulose de sodium réticulée	8,50 mg
	Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide	
	Stéarate de magnésium	1,70 mg

25 Pour une gélule blanc opaque n° 3 remplie à 170 mg

EXEMPLE 2 : gélule dosée à 10 mg de rimonabant.

	Rimonabant micronisé	10,00 mg
	Amidon de maïs	51,00 mg
	Lactose monohydrate	94,33 mg
30	Polyvidone	4,30 mg
	Laurylsulfate de sodium	0,17 mg
	Carboxyméthyl cellulose de sodium réticulée	8,50 mg
	Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide	
	Stéarate de magnésium	1,70 mg

35 Pour une gélule blanc opaque n° 3 remplie à 170 mg

## EXEMPLE 3 : gélule dosée à 20 mg de N-pipéridino-5-(4-bromophényl)

-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide.

N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)

	-4-éthylpyrazole-3-carboxamide micronisé	20,00 mg
5	Amidon de maïs	51,00 mg
	Lactose monohydrate	84,33 mg
	Polyvidone	4,30 mg
	Laurylsulfate de sodium	0,17 mg
10	Carboxyméthyl cellulose de sodium réticulée	8,50 mg
	Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide	
	Stéarate de magnésium	1,70 mg

Pour une gélule blanc opaque remplie à 170 mg

## EXEMPLE 4 : comprimé dosé à 10 mg de N-pipéridino-5-(4-bromophényl)

-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide.

N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)

	-4-éthylpyrazole-3-carboxamide micronisé	10,00 mg
15	Amidon de maïs	50,00 mg
	Lactose monohydrate 200 mesh	211,50 mg
20	Hydroxypropylméthylcellulose 6 cP	9,00 mg
	Carboxyméthylamidon sodique	15,00 mg
	Laurylsulfate de sodium	1,50 mg
	Stéarate de magnésium	3,00 mg
	Eau purifiée : Q.S.	

Pour un comprimé terminé à 300 mg

## EXEMPLE 5 : comprimé dosé à 30 mg de rimonabant.

Rimonabant micronisé

	Amidon de maïs	80,00 mg
30	Lactose monohydrate 200 mesh	252,00 mg
	Povidone K 30	12,00 mg
	Carboxyméthylcellulose sodique réticulée	20,00 mg
	Laurylsulfate de sodium	2,00 mg
	Stéarate de magnésium	4,00 mg
	Eau purifiée : Q.S.	

Pour un comprimé terminé à 400 mg

## REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub> pour la préparation de médicaments utiles pour traiter les dysfonctionnements des comportements sexuels et/ou améliorer les performances sexuelles.  
5
2. Utilisation selon la revendication 1 du rimonabant, de ses sels pharmaceutiquement acceptables et de leurs solvats.
3. Utilisation selon la revendication 1 du N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide, de ses sels pharmaceutiquement acceptables et de leurs solvats.  
10

15

20

25

30

35